FACULTE DE MEDECINE
BROUSSAIS HOTEL-DIEU
UNIVERSITE PARIS VI

N034

ANNEE 1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques MAILLARD

né le 3 Janvier 1949 à TROYES (Aube)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

A PROPOS DE LA CONCENTRATION MAXIMALE ADMISSIBLE DE BENZENE DANS L'AIR DES LOCAUX DE TRAVAIL

Président : M. PROTEAU, Professeur

EDITIONS MEDICALES EMU ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
BROUSSAIS HOTEL-DIEU
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacques MAILLARD

né le 3 Janvier 1949 à TROYES (Aube)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

A PROPOS DE LA CONCENTRATION MAXIMALE ADMISSIBLE DE BENZENE DANS L'AIR DES LOCAUX DE TRAVAIL

Président : M. PROTEAU, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548102_0005

A la mémoire de ma Mère chérie,

qui a été pendant vingt sept ans
Pharmacien au Centre Hospitalier de TROYES,

qui s'est tant dévouée et sacrifiée
pour nous tous.

En témoignage d'immense reconnaissance.

A mon Père

Ingénieur CE L'Ecole Centrale de Paris
Docteur en Médecine

En témoignage de toute mon affection
et de ma reconnaissance.

A mes Frères et Soeurs

A ma Tante

A ma Famille

A mes Parrain et Marraine

A mes Amis

A Monsieur le Professeur J. PROTEAU

qui m'a fait le grand honneur de bien
vouloir accepter la présidence de
cette thèse.

A Monsieur le Docteur A. CAVIGNEAUX

Médecin Chef du Service des Maladies Professionnelles
à la Caisse Régionale d'Assurance Maladie de Paris

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
pour la réalisation de laquelle son
aide et ses conseils m'ont été précieux.

A Monsieur le Professeur DESCILLE

En témoignage de ma reconnaissance pour
son enseignement de la Médecine du Travail.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de PARIS,

Monsieur le Professeur M. SERVELLE

Monsieur le Professeur J. SCUBRANE

Monsieur le Professeur J.M. CORMIER

Monsieur le Professeur J. LACORNE

Monsieur le Professeur H. BOUR

Monsieur le Professeur R. MUSSET

Monsieur le Professeur A. DEHOUVE

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine BROUSSAIS - HOTEL-DIEU

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance pour leur enseignement.

A Monsieur le Docteur J.L. HOLVECK

A Monsieur le Docteur M. GUILLIOU

A Monsieur le Docteur P. DHERY

qui m'ont initié à la Médecine du Travail.

Qu'ils veuillent bien trouver ici le
témoignage de ma profonde gratitude.

PLAN GENERAL

	Pages
INTRODUCTION	1
A - LES DONNEES BIOCHIMIQUES	3
I - LES RELATIONS BENZENE DANS L'AIR - BENZENE DANS LE SANG	3
II- LES RELATIONS BENZENE DANS L'AIR - BENZENE (OU PLUTOT SES METABOLITES) DANS LES URINES	6
a) Rapport des sulfates minéraux à la totalité des sulfates urinaires	6
b) Les phénols urinaires	8
B - LES DONNEES TOXICOLOGIQUES	13
I - LES DONNEES TOXICOLOGIQUES EXPERIMENTALES .	13
a) Les expériences	13
b) Discussion	16
II- LES DONNEES TOXICOLOGIQUES HUMAINES . . .	17
CONCLUSION	25
BIBLIOGRAPHIE	

I N T R O D U C T I O N

Le benzène, parmi les solvants industriels, peut être considéré comme le plus toxique de tous les solvants. S'il exerce une action irritante sur les téguments, une action ébrionarcotique pouvant aller jusqu'au coma, c'est surtout sa toxicité particulière sur les organes formateurs des cellules sanguines qui en fait l'ennemi n°1 : il provoque en effet de façon insidieuse, progressive, des perturbations graves et parfois irréversibles de la formule sanguine : anémie, leucopénie, thrombocytémie, et même apparition de leucémies.

La pénétration de ce toxique dans l'organisme se faisant essentiellement par voie pulmonaire, il apparait primordial de s'attacher à la surveillance des ambiances de travail où sont manipulés des produits contenant du benzène, notamment à la fixation d'une limite de concentration dans l'air à ne pas dépasser.

Au cours des années qui ont suivi la première recommandation de l'American Conference of Governmental Indutrial Hygiènists en 1937, qui fixait une valeur de concentration maximale admissible de 100 ppm, l'expérience acquise a conduit à l'abaissement de ces limites. Ainsi elle est descendue à 35 ppm entre 1951 et 1957, puis à 25 ppm, enfin, très récemment, en 1974, à 10 ppm : cette limite qui était d'abord une concentration moyenne intégrée par rapport au temps, a été transformée en 1963 en valeur plafond ne devant jamais être dépassée, même pour une exposition de courte durée.

La Convention Internationale du Travail n° 136, adoptée à Genève le 23 Juin 1971 et ratifiée par la France par le décret n° 73. 1032 du 9 novembre 1973, fixe à 25 ppm (c'est-à-dire 25 parties par million, soit 80 mg/m^3) le maximum de la valeur plafond de la concentration de benzène dans l'atmosphère des lieux de travail.

Cette valeur peut-elle être vraiment considérée comme médicalement sûre, sinon quelle valeur proposer, c'est l'objet de notre exposé.

Pour répondre à ces questions, il nous a semblé nécessaire de rassembler un certain nombre d'informations, les unes biochimiques concernant notamment les relations entre les concentrations dans l'air des ambiances de travail et les taux retrouvés dans les milieux biologiques en particulier dans le sang et les urines, relations qui permettent dans une certaine mesure d'identifier une exposition au toxique, les autres toxicologiques concernant d'une part les données obtenues par expérimentation sur les animaux de laboratoire, d'autre part, celles résultant d'observations cliniques ou d'enquêtes épidémiologiques sur les sujets exposés.

o°o

A - LES DONNEES BIOCHIMIQUES

I - LES RELATIONS BENZENE DANS L'AIR - BENZENE DANS LE SANG -

La voie pulmonaire constitue la principale voie d'entrée du benzène dans l'organisme à cause de sa grande volatilité, la pénétration transcutanée est minime ou nulle : l'ingestion accidentelle est exceptionnelle et donne une intoxication aigüe.

La benzénémie a longtemps été considérée comme une méthode excellente pour affirmer l'exposition toxique. On a pu déterminer une relation entre la teneur dans l'atmosphère du benzène et la teneur du benzène dans le sang. Ce rapport est assez différent selon les expérimentateurs. Selon SCHRENK, il se situe aux environs de 6,58. Selon TEISINGER il est de 7,76. Dans les deux cas, la teneur dans l'atmosphère est exprimée en mg/l, la teneur dans le sang en γ/l. Plus récemment, en 1970, GRAZIANI et Collaborateurs ont relevé que, par des recherches expérimentales effectuées par la méthode de la chromatographie en phase gazeuse qui permet de mettre en évidence des traces minimales de benzène (30 à 50 γ) dans le sang, ce rapport s'écarte de façon remarquable de celui relevé par SCHRENK ou TEISINGER, puisqu'il est de 12,38.

Ce rapport démontre bien le danger des concentrations dans l'air considérées comme "tolérables" puisque l'équivalent biologique des normes américaines (80 mg/m^3) est de l'ordre de 960 γ/l et celui des normes soviétiques (20 mg/m^3 ou 6 ppm) d'environ 240 γ/l, taux qui peuvent être rencontrés, selon Cavigneaux et Lebbe, au début d'intoxications benzéniques indiscutables.

[illegible]

[illegible]

Expérimentalement, la vitesse de diminution du taux de benzène dans le sang est variable selon les modalités d'exposition : pour une exposition à 800 ppm pendant 8 h., 75% du benzène est éliminé en 25 h. à peu près, pour une exposition de 800 ppm pendant 8 h. par jour pendant 158 jours, l'élimination du benzène s'étend sur 125 heures.

Mais les causes d'erreur sont nombreuses. Elles peuvent provenir de la contamination du prélèvement par des matières souillées de benzène (vaseline, alcool) ou même par des mains lavées avec du savon aux amandes amères, ou provenir de la contamination de l'individu par des produits renfermant du benzène en dehors du travail (colles, produits ménagers, carburants...).

Dès 1952, TARA et Collaborateurs en ont fait une étude critique très consciencieuse à propos de 670 dosages portant sur 403 observations : sur 271 cas d'intoxication chronique, la benzolémie était positive dans la moitié des cas seulement - sur 104 témoins, sans contact avec le benzol au cours de l'exercice de leur profession, il a été dosé du benzène dans la proportion de 35%. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'alimentation pouvait apporter du benzol, la consommation habituelle de gâteaux bon marché parfumés aux amandes amères faisant ingérer du nitrobenzène. On ne pouvait donc pas se permettre de baser un diagnostic sur une réponse de baboratoire qui s'avèrait négative et en contradiction avec la clinique dans la moitié des cas.

Cependant en 1959-1960, dans des conditions privilégiées, Cavigneaux et Coll ont repris les dosages de benzénémie. Il s'agissait de deux intoxications collectives dans deux ateliers d'héliogravure.

Dans le premier atelier, 37 ouvriers avaient été incommodés. Le solvant employé renfermant 1,4% de benzène, 42,85% de toluène. Le dosage de benzène dans l'atmosphère se situait à 22 mg/m^3. 27 dosages de benzène dans le sang ont été effectués: 21 ont été positifs à des taux compris entre 100 et 300 γ/l.

On a constaté que les benzénémies positives correspondaient à des sujets examinés en cours de travail et dans les jours suivant immédiatement la fin du travail, la moyenne était, pour les sujets à benzènémie positive, de 130 γ/1, ce qui est proche du coefficient de répartition proposé par les expérimentateurs.

En revanche, dans le deuxième atelier, où 143 ouvriers avaient été incommodés, 35 contrôles sanguins de benzène ont tous été négatifs et le solvant à base d'hydrocarbure saturé de cyclohexane ne renfermait absolument pas de benzène.

De 1963 à 1967, pendant 5 ans, 475 dosages ont été faits. 5% ont révélé des benzènémies supérieures à 50 γ/1.

Cependant, le dosage de benzène dans le sang est d'une technique délicate et il doit selon Cavigneaux et Lebbe ne pas être utilisé systématiquement comme test de dépistage, mais test de contrôle permettant de mesurer un risque individuel ou de vérifier si les techniques de prévention sont toujours régulièrement respectées, quand les contrôles atmosphériques se sont révélés négatifs.

L'avantage du dosage de benzène sanguin, ajoutent ces auteurs, est d'être très sensible et de conserver une valeur comme test d'exposition dans les jours suivant la fin du travail pendant près d'une semaine.

Dans la plupart des cas, le dosage du benzène dans l'atmosphère est plus facile à réalier et permet de mieux affirmer le risque correspondant au travail.

II - LES RELATIONS BENZENE DANS L'AIR - BENZENE (OU PLUTOT SES METABOLITES) DANS LES URINES -

On s'est beaucoup préoccupé du sort du benzène dans l'organisme. Si une grande partie est éliminé par les poumons, une fraction allant de 15 à 60%, suivant les sujets et les conditions d'exposition, subit des transformations métaboliques dont l'étude a donné lieu à d'importantes recherches.

La principale de ces transformations est l'oxydation nucléaire de l'hydrocarbure avec production de composés phénoliques : phénol ordinaire, pyrocatéchol hydroquinol. A cette phase d'oxydation, dont le siège principal est le foie, fait suite une phase de conjugaison spécialement active au niveau du même organe et dans laquelle les fonctions phénol sont bloquées, soit par l'acide sulfurique (sulfoconjugaison) soit par l'acide glucuronique (glucuroconjugaison). Les acides phénylsulfurique et phénylglucuronique ainsi formés s'éliminent dans l'urine à l'état de sels alcalins.

Les dérivés phénoliques et les produits de conjugaison intéressent le toxicologue à un double point de vue, du point de vue analytique car ils peuvent constituer des tests d'exposition, et du point de vue biologique car les composés phénoliques semblent bien être responsables de l'action nocive vis-à-vis de la moelle osseuse.

a) Rapport des sulfates minéraux à la totalité des sulfates urinaires -

Le taux urinaire des composés phénoliques augmente de façon très sensible au cours de l'intoxication benzènique chronique. La formation de sulfoconjugués entraine une augmentation du rapport $\frac{S \text{ des sulfoconjugués}}{S \text{ total}}$.

La recommandation du 25 mars 1943 indiquait que lorsque le taux de sulfoconjugués dépasse 20%, le sujet est suspect de benzolisme et que lorsqu'il dépasse 30%, il doit être écarté du contact

du toxique très rapidement. La méthode est apparue infidèle. DUVOIR, COLLET et GAULTIER observent que les variations sont minimes. DUVOIR, FABRE et DEROBERT montrent l'absence de relation avec les troubles hématologiques. Il convient d'autre part de ne pas oublier que bien d'autres causes, alimentaires, médicamenteuses (hyposulfite de sodium, sulfate de sodium, sulfamides ...), pathologiques (putréfactions intestinales, affections hépatiques et rénales etc ...) ou professionnelles (exposition au cyclohexane ou au cyclohexanol, selon TRBON et COLL et à l'hexachlorocyclohexane selon TEISINGER) peuvent modifier ou fausser la réaction. C'est pourquoi la méthode est abandonnée. Les auteurs américains préfèrent déterminer le rapport des sulfates minéraux à la totalité des sulfates contenus dans l'urine : $\frac{S \text{ minéral}}{S \text{ total}}$ il correspond au taux de sulfoconjugué.

Il est admis qu'un pourcentage de sulfates inorganiques de 80 à 95% signifie qu'il n'y aurait aucun danger. Le danger commence entre 70 et 80%, s'affirme entre 60 et 70%, est très important entre 0 et 60%. Selon ELKINS, une diminution de 35% du rapport correspond approximativement à une exposition pendant une journée de travail, à une concentration de 75 ppm de benzène dans l'air. Mais de nombreuses observations prouvent que ce test est infidèle.

DROZD et BOCKOWSKI ont rapporté un cas d'intoxication aigüe chez un ouvrier exposé le premier jour pendant 3 ou 4 heures à 600 et 1500 ppm de benzène et 5 à 8 heures le second jour à une concentration plus faible. Cet ouvrier présentait 12 heures après la fin de l'exposition un taux de sulfates urinaires de 70,6%. Trois ouvriers qui avaient travaillé moins longtemps dans cette ambiance, ne présentaient aucune perturbation des sulfates minéraux.

En fait, le rapport sulfates minéraux/sulfates totaux n'offre d'intérêt que s'il est pratiqué dans les heures suivant la fin de l'exposition au benzène et il n'est perturbé qu'à partir d'un niveau de benzène atmosphérique supérieur à 150 mg/m^3

c'est à dire à un niveau qui a largement dépassé la norme tolérable. Ce test a été progressivement abandonné au profit des phénols urinaires.

b) Les phénols urinaires -

Près de 30% du benzène inhalé est rejeté par les urines sous forme de phénols. 100 à 150 mg de phénol sont produits pour une exposition à 80 mg/m^3.

TEISINGER a écrit en 1955 que pour 100 à 150 mg/m^3, 138 à 207 mg de phénol par 24 heures sont éliminés.

Mais si l'on essaie de déterminer la teneur des phénols urinaires constituant un seuil d'alarme, on est surpris des discordances entre les expérimentateurs.

Certains ayant essayé d'établir une corrélation entre la teneur en benzène dans l'air et la teneur en phénol urinaire, les équations déterminées par Teisinger d'une part, et WALKLEY, PAGNOTTO, WAN HAATEN d'autre part sont très différentes.

Il y a bien sûr des causes d'erreur évidentes. Elles peuvent provenir des variations individuelles du métabolisme du benzène, l'activité de l'enzyme hépatique responsable de l'hydroxydation pouvant être annulée par divers facteurs. Des facteurs nutritionnels peuvent intervenir, l'intervention de composés sulfurés comme la cystine et la méthionine a été démontrée. Une exposition professionnelle au phénol peut être une cause d'erreur. Eliminant tout apport de produits phénoliques, les variations individuelles des teneurs en phénol dans les urines sont de l'ordre de 1 à 6.
D'autres discordances peuvent provenir de la méthode de dosage.

DOCTER et ZIELHUIS ont repris les observations de TEISINGER d'une part, et de Von HAAFTEN d'autre part :

Selon TEISINGER : $y_1 = 0,97\ x_1 - 8$

Selon Von HAAFTEN : $y_2 = 0,44\ x_2 - 13$.

Ces deux équations apparaissaient a priori très différentes. En fait, DOOTER et ZIELHUIS ont montré, par une analyse précise des conditions dans lesquelles a été établie chacune de ces équations, qu'elles étaient superposables.

En effet, pour TEISINGER, l'excrétion phénolique est donnée en mg/24 h., la ventilation des sujets est de 12 l/mn, la méthode de dosage employée est celle de GIBBS.

Pour Van HAAFTEN, le taux des phénols urinaires est basé sur un dosage effectué sur les urines en fin de travail. La concentration est exprimée en mg/l : elle est corrigée en fonction du poids spécifique de l'urine, donc ramenée à 1,024, la ventilation est de l'ordre de 15 l/mn, la méthode de dosage est celle de Theis-Benedict qui est moins spécifique que celle de Gibbs.

Si l'on corrige mathématiquement les données de TEISINGER, d'une part en multipliant l'excrétion totale du phénol des 24 H. (soit x_1) par le rapport $\frac{15}{12} = 1,25$ pour corriger la différence de ventilation, d'autre part en se basant sur le fait que 40% des phénols se trouvent dans les urines émises et prélevées en fin de travail (250 ml pendant la période de 2 heures avant la fin de poste et 2 heures après la fin de poste), et en admettant avec TEISINGER que le taux de phénol excrété chez les sujets non exposés est de 8,2 mg/24 H., la concentration de phénol s'exprime de la façon suivante :

$$\underset{(mg/l)}{x_2} = \frac{1000}{250} \times \left(\frac{40}{100} (1,25\, x_1 - 8,2) + \frac{8,2 \times 4^{(h)}}{24^{(h)}} \right)$$

$$= 2\, x_1 - 7,68$$

$$\text{d'où } x_1 = \frac{x_2}{2} + 3,84$$

L'équation de TEISINGER devient :

$$y_1 = 0,48\, x_2 - 4,28 \ .$$

D'autre part, si l'on corrige les données de Von Haaften en retranchant de la quantité de phénols mesurée par la méthode de Theis-Benedict, la quantité de crésols non mesurée par la méthode de Gibbs employée par Teisinger, l'équation de Von Haaften devient $y_2 = 0,44\ x_2 - 3,3$. Comparée à l'équation corrigée de Teisinger, elle apparait sensiblement identique, ce qui donne toute sa valeur au dosage des phénols urinaires, à condition donc d'en faire le contrôle à la fin du travail pendant la période de 2 heures avant et 2 heures après la fin du poste, au cours de laquelle 40% des phénols de 24 heures sont éliminés tandis que le reste est éliminé dans les 24 heures suivant la fin de l'exposition.

D'autre part il faut insister sur la nécessité d'une méthode de dosage très rigoureuse. La nouvelle technique physico-chimique d'analyse, la chromatographie en phase gazeuse qui fait encore actuellement l'objet d'études permet de détecter puis de doser le phénol simple en le séparant des crésols et des xylénols, avec une précision remarquable, une sensibilité extrême et un gain de temps énorme sur les autres méthodes. De plus, les résultats sont enregistrés et donc vérifiables. La méthode de Lebbe et Ménard permet de réaliser facilement deux dosages à l'heure, et un médecin du travail ayant à sa disposition un laboratoire équipé de deux appareils de chromatographie en phase gazeuse pourrait surveiller et suivre de 16 à 24 ouvriers par jour. De nouvelles techniques ont été proposées, celle de Desoille, Gaudenzi et Philbert en 1967, celle de Buchet et collaborateurs en 1971 et encore plus récemment celle de Curtet en 1972. La valeur maximale observée chez le témoin par Curtet est de 12 mg/l pour le phénol simple, et l'étude de 560 dosages chez des sujets exposés est significative dans 68% des cas, si le prélèvement est unique, et dans 100% des cas si on fait deux prélèvements avant et après l'exposition. Cette méthode semble donc présenter un intérêt considérable dans le dépistage et la surveillance du benzolisme mais encore faut-il disposer du matériel et du technicien.

C'est pourquoi, les méthodes colorimétriques, notamment celle de Gibbs qui semble être la moins imprécise, sont encore employées en pratique courante mais elles ne permettent que très imparfaitement de séparer les différents phénols. La méthode de Gibbs permet de doser le phénol total, le paracrésol ne donnant pas de coloration, mais la présence de traces d'ortho et de méta-crésol donnant une coloration voisine, est source d'erreur par excès. Les taux considérés comme normaux sont élevés et on ne peut retenir que des augmentations importantes (plus de 80 mg/l selon Teisinger). D'autre part, les variations individuelles dans l'élimination des phénols sont telles que le test de la phénolurie permet difficilement une appréciation individuelle. Il est considéré surtout comme test collectif d'exposition.

Une autre méthode d'estimation de l'exposition toxique est représentée par le dosage du benzène dans l'air expiré. Cette méthode parait, selon Cavigneaux et Lebbe, être très intéressante, elle est encore peu utilisée : pourtant la fabrication de sacs en plastique n'absorbant pas le benzène, et l'analyse en spectrographie d'absorption ou en chromatographie permettent d'après certains auteurs, une recherche élégante, spécifique et rapide mais le matériel que cette méthode exige est assez considérable.

En résumé, l'étude des relations entre les concentrations dans l'air des ambiances de travail et les taux trouvés dans l'organisme, nous conduit aux conclusions suivantes, que nous empruntons en partie à Cavigneaux et Lebbe :

. La benzénémie permet un contrôle rigoureusement spécifique de l'exposition au benzène et constitue un test d'exposition relativement durable. Sans valeur absolue pour le diagnostic ou le pronostic d'une affection benzolique, elle a en pratique courante de prévention moins d'importance que le contrôle du benzène dans l'atmosphère du poste de travail.

. La détermination des sulfates minéraux est peu sensible mais elle conserve son intérêt en cas d'intoxication aigüe, à la condition d'être pratiquée sur les urines émises dans les heures qui suivent la fin de l'exposition.

. La détermination des phénols urinaires, en comparant la teneur en phénols, avant mise au travail, après repos hebdomadaire, et la teneur en phénols des urines émises pendant la période de 2 heures avant et 2 heures après la fin du poste constitue un test collectif d'exposition plus valable, la surveillance hématologique demeurant, en l'état actuel de nos connaissances le meilleur test biologique d'exposition. Mais les notions de variabilité individuelle et de long délai d'apparition des lésions sanguines font souhaiter pouvoir disposer de tests d'intoxication très sensibles, afin de dépister très précocément les premières altérations pathologiques bien avant l'apparition de modifications à la numération formule sanguine. De nombreuses recherches sont menées depuis une dizaine d'années, concernant notamment l'étude des anomalies chromosomiques, la résistance osmotique leucocytaire, les variations d'activité enzymatique (phosphatases alcalines ...) mais les résultats sont encore discordants et ne permettent pas de conclusions pratiques.

o°o

B - LES DONNEES TOXICOLOGIQUES

I - LES DONNEES TOXICOLOGIQUES EXPERIMENTALES -

a) Les expériences -

Beaucoup d'observations sont intéressantes en ce qui concerne la production de perturbations de la formule sanguine sous l'influence d'expositions répétées :

. production d'anémie et de leucopénie avec issue fatale chez des souris exposées pendant 12 à 15 jours à des concentrations de 600 à 1000 ppm de benzène dans les expériences de Pétrini,

. production de leucopénie chez le chien exposé de façon répétée à des concentrations de benzène équivalentes dans les expériences de Hough et Freeman,

. production de lymphopénie suivie de leucocytose et de lymphocytose chez des rats et des chiens soumis 7 heures par jour, 5 jours par semaine pendant 28 semaines, à une concentration de 1000 ppm de benzène dans les expériences de Svirbely et Coll,

. production de leucopénie chez le lapin soumis à des inhalations répétées 8 heures par jour, 6 jours par semaine pendant 40 jours, d'une concentration de 3000 ppm soit sensiblement 10 mg/l dans les expériences de Truhaut,

. production d'une pancytopénie et d'aberrations chromosomiques chez le lapin soumis à une injection de benzène sous-cutanée quotidienne de 0,2 ml/kg pendant 18 semaines, dans les expériences de KISSLING et COLL.

Par contre, les expérimentations susceptibles d'apporter des informations en ce qui concerne la fixation de concentrations de benzène n'entrainant aucun effet toxique après des expositions répétées sont beaucoup plus rares.

- Citons les expérience de KIMURA et COLL, bien qu'elles concernent une exposition aigüe : ces auteurs ont soumis des rats d'âge différent à une administration orale aigüe d'une dose de benzène progressivement croissante jusqu'à l'obtention des premiers signes d'intoxication. Pour les rats adultes, la dose nécessaire a été de 5,6 ml/kG, pour les jeunes rats (14 jours), de 3,4 ml/kg.

- Citons les expériences de WOLF et COLL, qui soumettant des rats, des souris, des cobayes, des lapins, de façon répétée à des concentrations de benzène de 80 à 85 ppm n'ont noté qu'une légère leucopénie, accompagnée cependant de dégénérescence testiculaires et splénique.

- Citons les expériences de NOVIKOU qui a observé des modifications des réflexes conditionnés chez le rat soumis à une exposition prolongée de 20 ml/m^3.

- Citons surtout les expériences de DEICHMAN et COLL, beaucoup plus significatives, bien qu'elles représentent seulement des tests à court terme en semi-chroniques :

Ces auteurs ont soumis des lots de 40 rats Sprague Dawley (poids allant en général de 130 à 250 g.) sensiblement par moitié mâles et femelles à une exposition prolongée de 6 à 31 semaines, 5 à 7h./j. 4 jours par semaine, à des concentrations de 831 : 65 : 61 : 47 : 45 : 31 : 29 et 15 ppm.

Ces animaux ont été autopsiés et certains organes et tissus prélevés en vue des examens anatomopathologiques.

. L'exposition à 831 ppm pendant 32 jours sur une période de 46 jours a provoqué une chute significative des globules blancs après 1 semaine d'exposition, sans aucun signe clinique pathologique ni du système nerveux, ni respiratoire.

. L'exposition à 65 ppm pendant 26 jours sur une période de 39 jours a provoqué de même une leucopénie significative mais après 2 semaines d'exposition seulement chez la femelle, 4 semaines chez le mâle.

. L'exposition à 61 ppm a provoqué aussi une leucopénie, après 3 semaines d'exposition.

. L'exposition à 47 ppm pendant 180 jours, 7 h./j., sur une période de 245 jours, a provoqué une leucopénie après 7 semaines d'exposition chez la femelle, 8 semaines chez le mâle.

. L'exposition à 31 ppm et 29 ppm, 7 h./j., pendant 90 jours sur une période de 126 jours, n'a provoqué aucune modification significative hématologique. La benzènémie retrouvée en moyenne était de 28,7 mg/ml.

. L'exposition à 15 ppm, 5 jours par semaine, 154 jours à 215 jours n'a également provoqué aucune modification hématologique.

A toutes les concentrations, des altérations histologiques discrètes ont été notées au niveau du tissu pulmonaire, à type de bronchopneumonie chronique, mais les mêmes aspects histologiques ont été retrouvés chez les témoins. Par contre, les dépôts d'hémosidérine dans la rate des animaux exposés étaient plus importants que dans le cas des animaux témoins, ce qui confirme les observations antérieures de Heitzman, de Svirbely, et aussi de Malloly et Coll lesquels ont rapporté des observations semblables chez des sujets humains victimes d'intoxications benzèniques.

b) Discussion :

On voit donc que la concentration la plus élevée dans l'air (31 ppm) n'exerçant pas d'effet nocif sur les tissus hémopoïétiques du rat, (hormis les altérations histologiques) dans les conditions d'une exposition prolongée, se situe au voisinage de la limite tolérable adoptée par la Convention Internationale du Travail (25 ppm). Mais, comme le rappelle Truhaut, il ne faut pas oublier que l'extrapolation à l'homme des résultats observés sur l'animal doit toujours comporter l'application d'un facteur de sécurité, pour tenir compte, entre autres :

. de la sensibilité éventuellement très supérieure de l'homme à l'action myélotoxique du benzène, comparativement au rat,

. des variations de sensibilité individuelle au sein des groupes de sujets exposés. Certes, dans le cas des ouvriers, qui sont des adultes en principe, soumis à une visite d'embauche et à une surveillance médicale périodique, ces variations ont beaucoup moins d'ampleur que dans la population en général, comprenant des enfants, des femmes enceintes, des malades et des vieillards. Cependant, l'expérimentation au laboratoire est effectuée sur des lots homogènes d'animaux sains, alors que les groupes humains professionnellement exposés sont beaucoup plus hétérogènes et peuvent comprendre des sujets à sensibilité exceptionnelle, du fait notamment, de leur condition génétique, de l'existence d'éventuelles déficiences organiques (hépatiques en particulier) conditionnant une diminution des phénomènes de détoxification, sans même parler de l'influence sensibilisante d'une éventuelle imprégnation étylique.

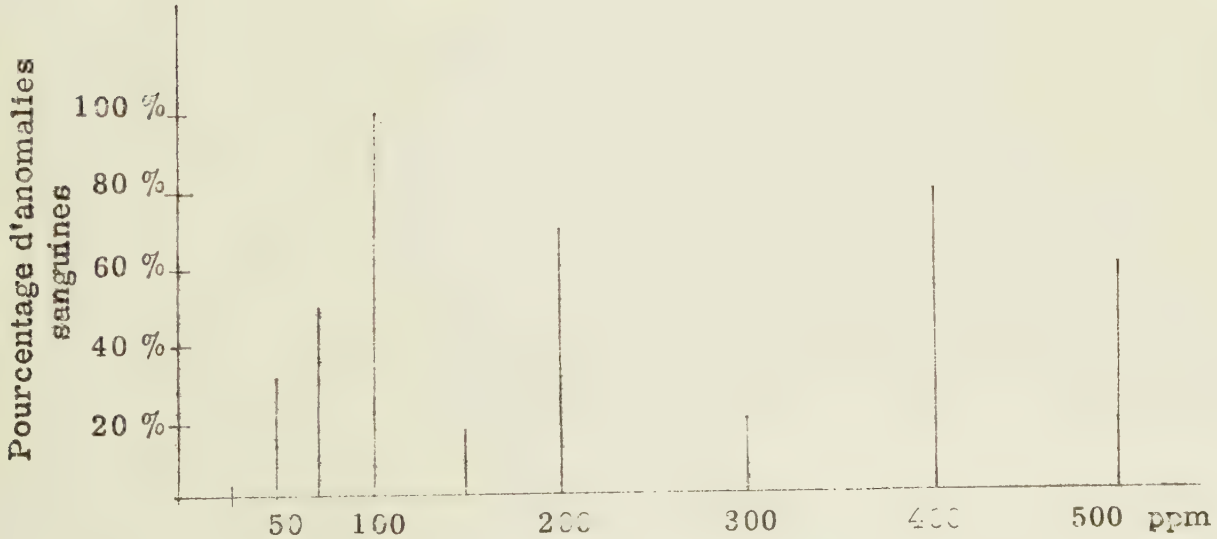
. de l'éventualité d'association du benzène dans les lieux de travail à des facteurs d'ambiance susceptibles de potentialiser son action sur la moelle osseuse et d'être à l'origine de synergies toxiques.

II - LES DONNEES TOXICOLOGIQUES HUMAINES -

Les observations d'intoxications professionnelles par le benzène publiées dans la littérature scientifique spécialisée sont très nombreuses mais ces observations ne sont malheureusement que très rarement accompagnées de données précises concernant d'une part les concentrations de benzène dans l'air des locaux de travail considérés, d'autre part les conditions et la durée des expositions.

Citons cinq observations de cas mortels rapportés à des concentrations de benzène : celle de Savilahti qui rapporte un cas mortel lors d'une exposition à 400 ppm, celle de Bowdich et Elkins, qui rapporte 4 cas mortels à une exposition de 200 ppm, celle de Hunter rapportant un cas mortel à une exposition de 150 ppm, celle de Heiman et Ford rapportant six cas mortels à une exposition de 100 ppm, celle de Hardy et Elking rapportant 1 cas mortel à une exposition de 60 ppm.

Le premier rapport comparant les concentrations de benzène avec les incidences sanguines est celui de Greenburg en 1926 qui a été complété par d'autres études dont les résultats ont été condensés par Elkins dans le graphique suivant que nous avons encore volontairement simplifié.



Ce graphique montre que la relation entre les 2 paramètres n'est pas très étroite, ce qui n'est pas surprenant car d'une part les données relatives à l'exposition ne sont pas comparables, certains auteurs ayant étudié la totalité des ouvriers de l'usine choisie comme point d'enquête, cependant que d'autres n'ont porté leur attention qu'aux sujets les plus exposés, d'autre part les durées d'expositions étaient très variables dans les différentes enquêtes, enfin, les critères d'appréciation de la normalité du bilan hématologique diffèrent quelque peu selon les auteurs.

D'autres données sont intéressantes notamment :

. celles, anciennes de Winslow, qui mentionne en 1927 une limite tolérable de 100 ppm, tout en reconnaissant qu'à cette concentration quelques-uns des sujets exposés manifestaient des signes d'intoxication chronique,

. ensuite, celles, plus récentes de Bleaney, d'après lesquelles, l'exposition à des concentrations inférieures à 30 ppm ne peut être considérée comme absolument inoffensive pour tous les sujets. En effet, sur environ 80 personnes employées dans une industrie de plastiques polyvinyls, 3 personnes ont dû être déplacées de leur poste, alors que les mesures de prévention étaient scrupuleusement respectées. La première personne, qui avait été traitée pour anémie quelques mois avant d'entrer dans l'usine, présentait à l'embauche une numération normale; dans les quatre années suivantes, on assista à une diminution progressive du taux de l'hémoglobine, des globules rouges et des globules blancs. La numération est redevenue normale quelques semaines après le changement de poste. La seconde personne a présenté les mêmes signes biologiques après 2 ans d'exposition. La troisième personne a présenté un an après l'embauche un taux d'éosinophilie à 20% pour laquelle aucune cause n'a pu être retrouvée. Trois mois après la fin de l'exposition le taux d'éosinophilie est retombé à 3%.

. celles de Roubal, qui ont conduit l'expert tchèque à proposer le chiffre de 15 ppm comme limite tolérable,

. celles de Horiuchi et Coll portant sur 373 ouvriers d'ateliers où l'on manipule du benzène. Les symptômes cliniques et biologiques furent étudiés par rapport aux concentrations de benzène dans l'air des ateliers, sur la base d'une analyse statistique. Ces auteurs ont rassemblé les résultats dans un tableau qu'il nous a paru utile de reproduire.

% en ppm de benzène dans l'air / biologiques et cliniques	6,6-78,5	3,4-35,9	0,3-22,1	trace-1,8
Densité du sang total	+	+	+	-
Densité du sérum sanguin	?	?	+	-
Nombre de globules rouges	?	?	+	-
Nombre de globules blancs	?	?	+	-
Cellules ponctuées	-	-	-	-
Réticulocytes	-	-	-	-
Taux de coproporphyrines urinaires	+	+	-	-
Rapport $\frac{\text{sulfates inorganiques}}{\text{sulfates totaux}}$	+	?	?	-
Symptômes subjectifs	+	+	?	-

+ = significatif
? = douteux
- = non significatif

Ces auteurs considèrent que pour les Japonais adultes de sexe masculin qui travaillent le benzène 40 à 48 heures par semaine pendant plus d'un an, la limite de sécurité de la concentration maximale admissible pour préserver les ouvriers des signes cliniques est d'environ 20 ppm.

. celles de Kliche et Coll concernant l'examen de 18 couvreurs travaillant à la peinture des toits depuis 18 ans en moyenne avec un solvant dont le taux de benzène est de 0,12%. La concentration de benzène dans l'air au poste de travail était de 15 ppm. Pour le toluène et le xylène, elle dépassait de 2,5 fois les valeurs admissibles. 5 couvreurs sur 18 ont eu un sang normal, 7 autres étaient suspects d'intoxication chronique, 6 présentaient des signes d'intoxication au début.

. celles des Russes Pestrü et Coll portant sur un groupe de 453 personnes exposées à des concentrations ne dépassant pas la limite admissible de benzène (6 ppm en U.R.S.S.) et d'autres solvants. Ces sujets ont été suivis pendant 2 ans et comparés à un groupe témoin de 100 personnes. Sur ces 453 personnes, 114 présentaient des perturbations du système nerveux automatique. Parmi le groupe témoin, 8 personnes seulement étaient intéressées. Ces auteurs ont incriminé le rôle des actions combinées des différents solvants.

. celles de Hernberg et Coll qui ont contrôlé une population de 125 ouvriers, 9 ans après l'exposition : les valeurs moyennes des thrombocytes de l'ensemble du groupe, et des érythrocytes des hommes étaient significativement inférieures à celles d'un groupe de contrôle non exposé au benzol. Ils ont trouvé 3 thrombopénies isolées et une hypoplasie médullaire avec anémie et thrombopénie, un cas d'aplasie médullaire d'évolution fatale survenue 9 ans après l'exposition.
Des cas identiques survenus 3, 5 à 10 ans après l'exposition au benzol ont été rapportés par d'autres auteurs. Dans ces observations on ne trouve pas de données précises concernant les concentrations de benzène dans l'air des locaux de travail.

..celles de AKSOY et COLL portant sur 217 ouvriers travaillant dans des ateliers dont l'air contient une proportion de benzène variant de 30 à 210 ppm; 23% présentaient une atteinte hématologique attribuable à l'intoxication chronique du benzène.

. enfin, celles de Duval, Curtes, Gaucher, Bruneau qui ont mené une enquête de neuf mois déclenchée par le décès d'un ouvrier poseur en revêtements de sols, atteint d'une aplasie myélosanguine d'apparition récente et rapidement évolutive après deux ans d'exposition à des colles et des solvants dont certains contenaient 0,1% de benzène et 0,5% de toluène. Parmi les 16 personnes de l'entreprise qui employait cet ouvrier, 1 ouvrier a présenté une leucocytose à 10 800, 3 ouvriers ont présenté une neutropénie comprise entre 3 000 et 5 000, donc modérée : Toutes les autres investigations sont demeurées négatives, notamment le dosage des phénols urinaires effectué sur des urines prélevées en fin de journée de travail normal, et les prélèvements d'atmosphère effectués locaux fermés, avec l'appareil Dräger à 20 ou 25 cm au-dessus de surfaces fraîchement encollées. D'autre part, les examens médicaux entrepris chez 66 ouvriers de onze autres entreprises de revêtements de sols, n'ont pas permis de mettre en évidence des anomalies cliniques ou hématologiques graves : 7 hyperleucocytoses ont été constatées qu'il est difficile de rattacher exclusivement à une origine toxique : chez un seul ouvrier, le chiffre de neutrophiles était inférieur à 1 830 en valeur absolue.

Outre ces enquêtes montrant l'action nocive exercée par le benzène à doses d'intoxication chronique vis-à-vis de la moelle osseuse, action nocive qui serait due au moins en partie à la transformation de l'hydrocarbure aromatique en phénols, il faut mentionner celles montrant l'aptitude admise par la plupart des auteurs, que possède le benzène, de provoquer l'apparition de leucémies.

La dénomination de leucémie benzénique contient une ambiguïté, en effet, il n'est pas possible d'affirmer qu'il existe dans tous les cas rapportés un lien de causalité entre l'exposition à un hydrocarbure benzènique et l'hémopathie maligne.

Depuis la première observation de Delore et Borgomano en 1928, d'une leucémie aiguë apparue chez un ouvrier exposé à de fortes doses de benzène, de nombreux cas ont été rapportés, d'abord de leucémies aiguës et plus récemment de leucémies chroniques. Le rôle leucémigène du benzène, bien que généralement accepté, n'a pu être confirmé par la preuve expérimentale. Ainsi, les essais de Amiel sur des lignées pures de souris (Ak_2, C_3 H, D.B.A. 1/2, C_6 B_4) choisies pour représenter des types aussi divers que possible de susceptibilité aux hémopathies malignes, se sont révélés négatifs. En effet, dans les expériences de cet auteur, aucun effet leucémigène ou aplasiant du benzène n'a été constaté chez les animaux soumis à partir du 1er mois de la vie et jusqu'à leur mort naturelle, à des injections hebdomadaires de benzène dissous dans l'huile d'olive.

En l'absence d'arguments expérimentaux, c'est sur une notion de fréquence que le benzène est incriminé à l'origine de leucémies. Les études statistiques comparant la fréquence des hémopathies malignes chez les sujets exposés et non exposés se sont souvent heurtées à des difficultés dans l'estimation des deux populations exposées et témoins, ce qui leur enlève un peu de leur valeur scientifique. En effet, il est impossible de connaitre le nombre des sujets exposés en raison des fluctuations professionnelles car cette évaluation doit être rétrospective et porter sur plusieurs années. D'autre part, le nombre des sujets soumis à une surveillance hématologique spéciale ne reflète pas le risque réel, car il ne tient pas toujours compte du risque de voisinage et des variations possibles de composition des produits industriels.

Coguel, Cavigneaux et Bernard, à partir de 44 cas de leucémies benzéniques observées en 15 ans dans la région parisienne, ont essayé d'apporter non pas une preuve, mais des arguments significatifs en faveur de la réalité de ces leucémies présumées toxiques.

Ces auteurs, en étudiant d'une part les données de l'INSEE qui indiquent le nombre de travailleurs dans l'industrie du collage d'imperméables et des tissus caoutchoutés, et d'autre part les circuits commerciaux des pistolets de peintres, estiment approximativement qu'il y a 10 à 15 fois plus de leucémies chez les ouvriers exposés aux hydrocarbures benzèniques que dans la population générale. Ces observations rejoignent celles de Vigliani qui a observé 20 fois plus de leucémies dans une population exposée que l'endémie habituelle.

Déjà Coguel se différenciait nettement des publications antérieures en publiant les 44 cas de leucémies observées dans la région parisienne en 15 ans. Gelber en décrit 38 cas dépistés pour une période 3 fois plus courte (de 1965 à 1969), dans la population 3 à 4 fois moins nombreuse de la région Rhône-Alpes. C'est la façon dont ils ont été décelés qui semble expliquer ce nombre aussi important. La plupart de ces observations ont été obtenues en effet par une enquête recherchant exclusivement l'exposition toxique par un interrogatoire qui s'est révélé d'une importance capitale, qui a été orienté vers les possibilités d'intoxication benzènique chez tout malade présentant une hémopathie maligne, et qui a porté d'une part sur le risque professionnel en sachant que la méconnaissance du risque par le sujet exposé est très fréquente, d'autre part sur le risque non professionnel qui n'est pas négligeable puisque avec 11 cas sur 38, il a représenté environ 29% des expositions rencontrées.

D'autre part, Gelber, en s'adressant aux auteurs qui ont tendance à admettre que de faibles concentrations même répétées ne sont pas nocives, ajoute, sans mentionner de chiffres précis, que parmi ses observations, certains sujets n'ont été soumis qu'à des concentrations faibles mais prolongées.

- Girard et collaborateurs ont également rechercher de façon systématique, pendant une durée de 3 ans, une exposition au benzène ou au toluène chez 401 sujets hospitalisés pour une hémopathie maligne et chez 124 témoins hospitalisés pour des affections non sanguines, afin de permettre une étude statistique. Ces recherches ont montré une différence statistiquement significative en rapportant une fréquence beaucoup plus élevée chez les sujets atteints d'une aplasie médullaire (20,8%), d'une leucémie lymphoïde chronique (14,7%), d'une leucose aigüe (12,1%) que chez les témoins (4%). Les utilisations observées étaient professionnelles 31 fois, ménagères 15 fois.

Quelque soient les remarques que l'on puisse faire au sujet des critères de détermination de l'exposition, l'analyse de toutes ces observations témoigne en faveur de la réalité des leucémies benzèniques de l'homme.

o°o

C O N C L U S I O N

Les relations entre d'une part, les manifestations myélotoxiques provoquées par le benzène chez les animaux de laboratoire et chez les ouvriers exposés, et d'autre part, les concentrations d'exposition, nous amènent bien évidemment à ne pas accepter la limite tolérable adoptée par la Convention Internationale du Travail, de 25 ppm dans l'air des locaux de travail.

En effet :

- d'une part, si l'expérimentation animale, notamment celle de Deichman, a permis de constater que les concentrations de benzène dans l'air respiré n'exersant pas d'effets nocifs, se situent un peu au-dessus des 25 ppm, il ne faut pas oublier que l'extrapolation à l'homme nécessite l'application d'un facteur de sécurité pour tenir compte essentiellement de la sensibilité éventuellement supérieure de l'homme, des variations de sensibilité individuelle des sujets exposés, et d'éventuelles synergies toxiques,

- d'autre part, les observations cliniques ou les enquêtes épidémiologiques sur les sujets exposés permettent de conclure à l'impossibilité d'exclure la production d'effets nocifs chez les sujets humains exposés à des concentrations voisines de 25 ppm.

Pour toutes ces raisons, malgré l'absence d'enquêtes satisfaisant aux impératifs de la statistique en même temps qu'à des critères d'évaluation objective et portant sur des groupes humains professionnellement exposés à des concentrations inférieures à 25 ppm, enquêtes qui permettraient de fixer la limite tolérable sur des bases vraiment scientifiques, nous estimons indispensable d'abaisser la limite tolérable du benzène au dessous du chiffre de 25 ppm. Truhaut, en appliquant un facteur de sécurité de 5, propose un chiffre de 5 ppm. Quant à nous, nous estimons qu'il faut encore aller plus loin. Nous proposons une concentration de benzène dans l'air telle que la quantité de benzène retrouvée dans le sang ne soit plus décelable par les méthodes actuelles de mesure. La chromatographie en phase gazeuse, qui constitue la méthode la plus précise, offre une sensibilité de 50 γ ; connaissant la valeur du rapport

$$\frac{\text{concentration de benzène dans le sang}}{\text{concentration de benzène dans l'air}}$$

il est facile d'en déduire la concentration correspondante dans l'air :

1 à 2 ppm environ, selon la valeur de ce rapport.
Nous estimons cependant pouvoir permettre un dépassement de ce taux à un maximum de 5 ou 6 ppm pendant seulement 1/4 d'heure ou 1/2 heure par jour. Ce sont des chiffres très bas, qui matérialisent le fait que parmi les solvants industriels, le benzène est vraiment l'ennemi n° 1.

Sans méconnaitre les résultats qui seraient certainement obtenus par l'application d'une telle mesure pour la prévention du benzolisme, nous pouvons dire cependant, avec de nombreux auteurs, que devant la multiplicité des circonstances d'exposition rendant pratiquement irréalisable une prévention technique efficace, la seule solution satisfaisante pour éliminer la redoutable intoxication professionnelle que constitue le benzolisme, réside dans la suppression du benzène dans ses applications industrielles et dans son remplacement par des solvants moins nocifs.

Malheureusement, malgré les nombreuses études qui ont été réalisées et qui se poursuivent encore actuellement à propos des solvants de remplacement, il est encore impossible d'éviter la présence de benzène en faibles proportions dans certains d'entre eux.

°°°

Vu, le Président de Thèse :

Professeur PROTEAU

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur HOUSSET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

AKSOY M., DINCOL K., ERDEM S. et Coll. -

Details of blood changes in 32 patients with pancytopenia associated with long term exposure to benzene.
Brit. J. Industr. Med., 29, 1, 1972, pp. 56-64.

AKSOY M., DINCOL H. et Coll. -

Haematological effects of chronic benzene foisoning in 217 wockers.
Brit. J. Industr. Med., 28, 3, 1971, p. 296-302.

ALBAHARY C. -

Le benzène, ses utilisations, ses risques pour la santé, son remplacement.
Bureau intern. du Travail Genève 1968.

AMIEL I.L. -

Rev. Franc. et Clin. et Biol. 1960, 5, 198.

ARWY, VALLAUD et ECK. -

Contribution à l'étude de l'intoxication benzolique. Etude des mesures à prendre dans certaines industries pour la prévention du benzolisme. Relations entre le degré de pollution des locaux de travail, la fréquence et la gravité des intoxications.
Arch. Mal. Prof. 1944 - 45 - 6, n° 5, pp. 199-212.

ANGERER J., SZADKOWSKI D., MANZ A. et Coll. -

Occupational chronic Exposure to organic solvants. I - Gas Cromatographic. Determination of Benzene and Toluene in air and in the vapeur phase of bloods amples.
Int. Arch. Arbeits Med. 31, 1, 1973, pp. 1-8.

BARBACKI. -

Intoxication par un mélange de vapeur de benzène, de toluène et d'essence chez 8 enfants.
Minerva Pédiatr. 24 mars 71, 23, 12, 507-510.

BARDODEJ Z. -

Evaluation par le test au phénol du risque d'intoxication par le benzène et le phénol.
Arbeitsmedirin Social medirni, Arbeitshygiene : Stuttgart, Rej-fed d'Ill. mai 1968, Vol. 3, n° 5, pp. 141-142.

BERGES J. -

Hémogramme et maladies saisonnières : leucocytose chez 50 personnes au contact des hydrocarbures benzéniques de 1964 à 1971.
Arch. Mal. Prof. oct-Nov. 1972, 33, n° 10-11 pp. 586-590.

BERNARD J. -

Les causes de leucémie.
Rev. Prat. 1963, 13, p. 1959.

BERNARD J. et NUJEAN J. -

Evolution des idées sur les insuffisances médullaires.
Rev. Prat. 1964, 14, p. 3.989.

BLEANEY L. -

Ind. Med. Surg., 1950, 19, 227.

BLUCK M., JACOBSON (L.C.) et EHTHARD. -

Pre leukemic Acute Human Leukemia.
J.A.M.A. 1953, 152, 1.018.

BONCOUR. -

Essai d'intoxication benzénique chronique chez le lapin. Incidences prolémiques sériques. Notes préliminaires.
Arch. Mal. Prof., 26, 9 sept. 1965, 484-488.

BRAIER L., BERNARD J., BASSET A. et BRUIET. -

La benzénémie des sujets exposés au risque benzolique.
Le sang, 20, 262, 1948.

BOWDITCH M. et ELKINS H. -

J. Ind. Hyg. a Toxicol. 1939, 21, 321.

CAVIGNEAUX A. et LEBRE. -

Interprétation des résultats des épreuves biologiques spécifiques de l'exposition au benzène.
Cah. de notes doc. Sec. et hyg. du Travail, Paris, France 2e trimestre 1969, n° 55, pp. 209-213.

CAVIGNEAUX A. -

Les intoxications confirmées.
Cah. Méd. Interprof. 1962, 8, p. 28-31.

CAVIGNEAUX A. et Coll. -

Les statistiques de la SS. concernant les affects sanguins d'origine professionnels. 3e réunion nationale de Pathologie toxique
Paris 1968, Sana et Intoxications 1963 p. 127.

CAVIGNEAUX. -

A propos des leucémies benzéniques.
Cah. de notes doc. Sec. et hyg. du T. Inst. nat. de Sec. Paris France
1er trimestre 1968, n° 50, pp. 47-48.

CURTET J.J. -

Utilisation de la chromatographie en phase gazeuse pour la séparation et le dosage des phénols, crésols et xyléniols urinaires.
Thèse (Pharmacie) Lyon 1972.

CUTLER S.J. AXTELL L. et HEISE H. -

Dix mille cas de leucémies de 1940 à 1962.
Journ. of Nat. Cancer Institute. nov. 1967, 39,5.

DELORE P. et BURGOMANO C. -

Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique : sur l'origine toxique de certaines leucoses aiguës et leurs relations avec les anémies graves.
J. Med. Lyon 1928, 9, p. 227.

DEICHMAN W.B., MAC DONALD W.E. et BERNAL. -

Toxicol. Appl. Pharmacol. 1963, 5, 201.

DESOILLE, GAUDENZIBAITTO et PHILBERT. -

Une nouvelle méthode de fractionnement des phénols urinaires.
Arch. Mal. Prof. Paris, France, mars 1969, Vol. 30, pp. 129-138.

DESOILLE. -

Incidences hormonales du benzénisme chronique chez la ratte.
Arch. Mal. Prof. 1967, 28, n° 3, 329-339
1961, 12, 681-693.

DOCTER H.J., et ZIELHUIS R.L. -

Excrétion phénolique comme mesure d'exposition au benzène.
Annals of Occupational Hygiène 1967, Vol. 10, n° 4, pp. 317-326.

DUVAL H., CURTES J.P. GAUCHER. -

Les risques hématologiques liés à l'utilisation des colles et des solvants chez les poseurs de revêtements de sol.
Arch. Mal. Prof. oct. nov. 1972, 33, n° 10-11, 594.

ELKINS H.B. -

Proc. of the XIIIth. Intern. Congress, on occupational Health.
New York, juillet 1960, 981.

ELKINS H.B., COMPRONI E.M. et PAGNOTTO L.D. -

Benzénisme professionnel causé par le solvant naphta.
Ann. Ind. Hyg. Ass. Journal Et. Unis 1963, Vol. 24, n° 2, pp. 99-102.

FABRE, TRUHAUT, PERON. -

Sur une méthode de dosage du benzène et du toluène dans les solvants complexes et les atmosphères.
Ann. Pharm. Fr. 1950, 8, n° 9-10, pp. 613-626.

FABRE A. et TRUHAUT. -

Ann. Méd. Lég. 1949, 29, 233-273.

FABRE R., TRUHAUT R., BERNUCHON. -

Cinq années de recherches sur les solvants de remplacement du benzène.
Institut Nat. de Séc. pour la Prév. des Acc. du T. et des Mal. Prof.
9 Avenue Montaigne Paris 1955.

FARHI, R. MOREL G., et CAVIGNEAUX. -

Cah. et notes doc. Paris Fr. janv. 1966, n° 42.
note n° 479 - 42-66. pp. 75-78.

FOURNIER. -

Benzène.
Bull. du Grpt. d'Etude des Méd. du B.T.P. 1965, 2, n° 3, pp. 48-52.

GIRARD R. et BOURRET. -

Benzène et Benzolésine.
Encyclop. méd. clusing. Paris, Intoxications 6, 1973, 16.046 B. 10.

GIRARD R. -

Les aspects actuels du benzolisme professionnel. VIe j. Fr. Suisse en Méd. du T. 1973, 34, n° 6, pp. 396. Arch. Mal. Prof.

GIRARD, MALLEIN, FOUREL, TOLOT. -

Arch. Mal. Prof. 1966, 27, n° 10-11, pp. 781-786.

GIRARD (R.), M.L. MALLEIN. -

Etudes des phosphatases alcalines leucocytaires chez les ouvriers exposés aux hydrocarbures benzéniques.
Rev. Méd. de la Suisse romande. T. 88, n° 3, mars 1968, pp. 188-195.

GIRARD R., TOLOT F., BOURRE I. -

Hémopathie maligne et benzolisme.
Medicina del lavoro. It. Vol. 62, n° 2-3, fév., mars 1971, pp. 71-76.

GIRARD E.M., MARLIERE., P. RIGAUT et P. TOLOT. -

Intoxications benzéniques de jeunes travailleurs en relation avec de mauvaises conditions d'hygiène.
Travaux Scientifiques oct. 1972.

GIRARD R. et REVOL. -

La fréquence d'une éryosidéose benzénique au cours des hémopathies graves.
Nv. Revue Hewit. 1970, 10, n° 4, pp. 477-484.

GELBER. -

Les leucémies d'origine benzénique de la région Rhône-Alpes.
Institit. Univers. de Méd. du T. de Lyon. Fc. 1970 (Thèse).

GOGUEL, CAVIGNEAUX, BERNARD. -

Les leucémies benzéniques de la région parisienne entre 1950 et 1965.
IVe revue d'hématologie 1967, 7, n° 4, pp. 465-480.
Arch. Mal. Prof. 1967, 28, n° 3, pp. 374-376.

GOGUEL, CAVIGNEAUX et BERNARD. -

Les leucémies benzéniques.
Inst. nat. de la Santé et de la recherche médicale.
Paris, Fr. mai-juin 1967 Vol. 22, n° 3, pp. 421-441.

GRAZIANI G. et Coll. -

Recherches par chromatographie en phase gazeuse sur le taux de benzène dans le sang en relation avec les diverses concentrations dans l'air.
Folia Médica, Naples. Italie, fév. mars 1970, Vol. 53, n° 2-3 pp. 55-61.

GREENBURG L. -

Benzol poisoning as an industrial hazard.
Public. Health. Reports, 1926, 1.096.

HAAFTEN A.B., VAN et SIE J.T. -

La mesure du phénol urinaire par chromatographie en phase gazeuse en tant que moyen de contrôle de l'exposition au benzène.
Américc. Ind. Hyg. Ass. J. Detroit. Mich. U.S.A. janv.-févr. 1965, Vol. 26, n° 1, pp. 52-58.

HARDY HARRIST L., et ELKINS H.B. -

J. Ind. Hy. a Toxicol. 1948, 30, 196.

MORRISON K. et RANDOLL. F.W. -

Quart. Expér. Physiol. 1948, 34, 141-149.

HEIMANN H. et FORD G.B., HEITZMAN O. -

N.Y. Ind. Hyg. Bull. nov. 1940, p. 224.
Arch. Gavesbe path. à Gewerbehyg. 1931, 2, 515.

HERNBERG et Coll. -

Pronostic loculaire de l'intoxication benzolique chronique. Contrôle d'une population 10 ans après l'exposition.
Schweiz Méd. Wech. 11 déc. 1971, 101. n° 49, 1.789, 1.790.

HORIUCHI K., ARATAKE K. et FUJILT. -

Etude de la concentration maximale admissible de benzène dans l'air des ateliers.
XIVe Congreso international de Médicina del. Trabajo, Vol. IV, Resumences de las communicacionos libres, Internacional Congress Series n° 62, sept. 1963, pF. 36.

HOUGH V.H. et FREEMAN (S.). -

Fed. Proceed.
1944, 3, 20.

HUNTER F. -

J. Ind. Hyg. a Toxicol.
1939, 21. 331.

JUNES A.R. et BRIEF A.S. -

Ann. Evaluation de l'exposition au benzène.
Am. Ind. Hyg. Ass. J. Westmond N.J. U.S.A. sept. 1971, Vol. 32, n° 9, pp. 618-613.

KIMURA, EUGENE T. -

Acute toxicity and limits of solvant residus for sixteen organic solvents
Toxicol. App. Pharmacol. 1971, 19 (4), 699-704.

KBICHE, MEUBRINK. -

Intoxication benzénique chronique chez des coureurs.
Z. Ges. Hyg. Dtsch. 1969, 15, n° 5, 310-6.

LEBRE J., LAFFARGUE J.P., et MENARD. -

Recherche et dosage des monophénols urinaires pour chromatographie en phase gazeuse.
Arch. Mal. Prof. 1966, Vol. 27, n° 78, pp. 565-569.

LEVAN A. et TIJO, I.H. -

Hereditas.
1948, 34, 250-252 et 453-484.

MALLORY T.B., GALL. E.A., et BRICKLEY W.J. -

J. Ind. Hyg. Toxicol.
1939, 21, 355.

MENARD R.A. -

Une nouvelle méthode de détection et de dosage du phénol et du para-crésol dans les mines grâce à la chromatographie en phase gazeuse.
Thèse de Médecine. Paris 1961.

MOREL C. (Mme.- et CAVIGNEAUX A. -

Le benzène C6H6 : utilisation dans les laboratoires de recherches. Risques. Prévention.
Cah. Notes doc. Séc. Hyg. T. 1974. 2e trimestre n° 75, 215-218.

NOVIKOV. -

In U.S.S.R. literature on air pollution and related occupational diseases. Department of Commerce. Office : of technical Services. Washington 25 D.C. Mass. 1960, cité par SMITYH, H.F. J2 Ann. Ind. Hyg. Ass. I, 1962, 23, 37.

PESTAII, YU N. -

State of the nervous system of workers producing caprolactoun.
Gig. Tr. Prof. Zabol. 1970, 14 (6), 37-40, (Russ.)

PETRINI M. -

Rass. Méd. Ind.
1941, 12, 453.

POLLINI (G.), BISCALDI, SINIBALDI. -

Lav. une Ital.
1972, 24, n° 5, 129-140.

RAINS FORD S.G. et LLOYD DAVIES. -

L'élimination du phénol urinaire chez les travailleurs exposés au benzène : un test de dépistage.
British J. of Ind. Medicine., RU 1965, Vol. 22, n° 1, pp. 21-26.

RAYMOND. -

Le benzolisme.
Trav. et Sec. n° 11, nov. 1959.

REVOL et GIRARD R. -

La fréquence des expositions benzéniques au cours des hémopathies graves. A propos d'une enquête chez 200 sujets hospitalisés.
Journ. Méd. Lyon. 1969, n° 1.164, p. 791.

ROUBAL J. -

Cité par TRUHAUT dans Arch. Mal. Prof.
1968, t. 29, n° 1.

ROZERA (G.), COLICCHIO (G.), ELMINO (O.). -

Sur le rapport entre le comportement des phénols hématiques et urinaires et l'activité mitotique médullaire dans l'intoxication benzolique expérimentale.
Fol. Méd. 1959, 42, n° 12, pp. 1.559-71, tabl. rés. fr.

SAVILAHTI M. -

Arch. f. gewerbepath. u. Gewerbelyg.
1956, 15, 147.

SCHRENK H.H. YANT W.P., PEARCE S., PATTY et SAYERS. -

Aborption, distribution and elimination of benzene by body tissues and fluids of dogs exposed to benzene vapor.
Journal. Ind. Hyg. Toxic. 23, 20, 1941.

SCHRENK, YANT, SAYERS. -

J. Am. Med. Ass.
1936, 107-849.

SHERWOOD. -

Benzene. Interpretation of monitoring results.
Ann. Occup. Hyg. 1972, 15 (2-4), 409-423.

SHERWOOD. -

The monitoring of benzene exposure by ar samphing.
Amer. industr. Hyg. Ass. I., U.S... 1971, 92, n° 12 - 840-846.

SABOUA, TEISINGER, et SKRAMUSKY. -

Arch. Ind. Hyg.
Occup. Med. 1959, 2,1.

SVIRBELY, J.L. DUNN et Coll. -

J. Ind. Hyg. Toxicol. 1944, 26, 37.

TARA S., TRUFFERT, LAMBERTSON, DELPLACE, CAVIGNEAUX. -

La benzénémie.
Le sang, 24, 1, 1953.

TEISINGER J. et FISERUVA U. -

La relation entre les tests sulfatique et phénolique dans l'urine et la concentration du benzène dans l'atmosphère.
XIe Congrès inter. Med. du T., Naples 1954, Vol. II, p. 72, ou Arch. Mal. Prof. 1955, 16, n° 3, pp. 221-232.

TEISINGER J. -

C.R. du 1er symposium internat. sur les limites tolérables pour les substances toxiques de l'industrie.
Prague avril 1952 pure et applied chemistry.

TEISSINGER I. et SKRAMOVSKY. -

Sur la courbe de salivation du benzène dans le sang.
Arch. Mal. Prof. 1947, 8, n° 3, pp. 257-261.

TRUHAUT. -

Sur la fixation d'une limite tolérable pour le benzène dans les ambiances de Travail.
Arch. des Mal. Prof. Paris 1968, T. 29, n° 1, janv. fév. pp. 5-22.

TRUHAUT. -

Microdosage spécifique du benzène dans les milieux biologiques.
Arch. Mal. Prof. 1956, 17, n° 3, pp. 221-227.

TRUHAUT R., PAOLETTI C., BOIRON M. et TUBIANA M. -

Etudes expérimentales sur la toxicologie du benzène. Modification de l'érythropoïèse suivies par le fer radio-actif.
Arch. Mal. Prof. mars-avril 1959, 20, N° 2, 121-136.

TRUHAUT et Coll. -

Sur une nouvelle technique de dosage du benzène dans les solvants complexes.
Arch. Mal. Prof. 1966, 27, n° 9, pp. 707-710.

TRUHAUT R., BOUDENE et Coll. -

Mesure en continue de l'exposition individuelle au benzène de l'industrie à l'air d'un appareil portatif.
Arch. Mal. Prof. 1967, 28, n° 10-11, pp. 783-786.

VALLAUD. -

Le benzolisme ou mieux le benzénisme, un problème toujours d'actualité.
Trav. et Sec. août 1969, p. 447.

VAULPRE A. -

Le dosage par chromatographie en phase gazeuse des phénols urinaires.
Univers. Cl. Bern. Lyon. Fr. 1972, 68 pp.

VIGLIANI Ec. et Coll. -

Benzene et leukemia.
New Eng. J. Méd. 1964, 271, p. 872.

VIGLIANI E.C. -

Intervention aux 5e Journées des Soc. Méd. de Méd. du T.
Turin 1970.

WALKLEY, PAGNOTTO et ELKINS. -

Le dosage des phénols urinaires en tant qu'indice du benzénisme.
Am. Ind. Hyg. Ass. J. Baltimore Et. U. oct. 1961, 22, n° 5, pp. 362-367.

WINSLOW C.E.A. -

Summary of the National Safety Council study of benzene poisoning.
J. Ind. Hyg. 1927, 9, 61.

YANT, W.P. SCHREND, H. SAYERS, R. HORVAH, REINHART. -

J. Méd. Hyg. and Toxicol.
1936, 18, 69.

ZYLBERSZAC S. -

Acta Brev. Neerl. Physiol.
1939, 9, 240.

oOo

Recommandation concernant la protection contre les risques d'intoxication dus au benzène.

Recommandation 144, Conf. Internat du T. Genève, Suisse adoptée le 23 juin 1971, "Bulletin officiel" Bureau internat du T. Genève, Suisse 1971 Vol. 54, n° 3, pp. 271-275.

Méd. Hyg. Sec. du Travail. -

Bureau internat. du Travail,
Genève Vol. II et Vol. I

Série Sec. Hyg. et M. du Travail. -

Niveaux admissibles des substances toxiques dans les ambiances de travail.
Bureau Internat. du Travail, Genève 1970.

Threshold limit values for chemical substances and physical Agents in the Workroom Environment with Interded changes for 1974.

Am. Conf. of governmental ind hygienics.
Document publié par l'I.N.R.S., 30, rue Olivier Noyer, 75680 - Paris.

oOo